

Origen de las interneuronas de la corteza cerebral: conceptos básicos e implicaciones clínicas

O. Marín

ORIGIN OF CORTICAL INTERNEURONS: BASIC CONCEPTS AND CLINICAL IMPLICATIONS

Summary. Introduction and development. GABAergic interneurons play a prominent role in the function of the cerebral cortex, since they allow the synchronization of pyramidal neurons and greatly influence their differentiation and maturation during development. Until recently it has been thought that cortical interneurons and pyramidal neurons originate from progenitor cells located in the dorsal region of the telencephalon, the pallium. Recent studies, however, have demonstrated that a large number of cortical GABAergic neurons arise from progenitors located in the subpallium—the region of the telencephalon that gives rise to the basal ganglia—and that they arise in the cerebral cortex after a long tangential migration. Aims. In this review I have summarized our current knowledge of the factors that control the specification of cortical interneurons, as well as the mechanisms that direct their migration to the cortex. [REV NEUROL 2002; 35: 743-51]

Key words. Epilepsy. GABA. Inhibition. Interneurons. Migration. Schizophrenia.

INTRODUCCIÓN

La corteza cerebral es la región más compleja del cerebro de los mamíferos, y de ella emanan la mayor parte de las funciones que nos distinguen como seres humanos, como el pensamiento, el habla o la emoción. A pesar de la tremenda complejidad citoarquitectónica de la corteza cerebral—en ella se han descrito decenas de tipos neuronales diferentes tan sólo en función de sus características morfológicas—, las neuronas de la corteza cerebral de los mamíferos pueden agruparse en dos clases principales: las neuronas de proyección, también denominadas neuronas piramidales, y las interneuronas o neuronas de circuito local (conocidas clásicamente como células de tipo II de Golgi) [1,2]. Las neuronas de proyección son excitadoras y utilizan como neurotransmisor el glutamato; por el contrario, la mayoría de las interneuronas son inhibitorias y utilizan el ácido γ -aminobutírico (GABA) como neurotransmisor principal [3]. En los últimos años ha quedado patente que la integridad de los circuitos corticales está estrechamente relacionada con la coordinación existente entre las neuronas excitadoras e inhibitorias, y que el número y la diversidad de las neuronas gabérgicas (productoras de GABA) es determinante para la función cortical [4,5]. Es por lo tanto necesario que entendamos cómo se generan y ensamblan los diferentes tipos de neuronas corticales para comprender el funcionamiento de la corteza cerebral en condiciones normales y patológicas. En esta revisión resumiré cómo el trabajo de diferentes laboratorios en este campo ha proporcionado durante los últimos años un nuevo marco desde el que comprender el desarrollo de la corteza cerebral y cómo esta nueva visión nos puede ayudar a enfocar el origen de algunas enfermedades neurológicas desde una perspectiva diferente.

Recibido: 18.09.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 18.09.02.

División de Neurobiología del Desarrollo. Instituto de Neurociencias. CSIC. Universidad Miguel Hernández. San Juan de Alicante, Alicante, España.

Correspondencia: Dr. Óscar Marín. División de Neurobiología del Desarrollo. Instituto de Neurociencias. CSIC. Universidad Miguel Hernández. Ctra. N-332, km 113. E-03550 San Juan de Alicante (Alicante). Tel.: +34 965 919 487. E-mail: o.marin@umh.es. URL: http://in.umh.es/cientificos/marin/marin_site/index.html

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

ORIGEN DE LAS INTERNEURONAS CORTICALES

En la actualidad existen muchas evidencias procedentes de diferentes especies de mamíferos, entre ellas humanos, que sugieren que un gran número de las interneuronas corticales se originan fuera de la corteza cerebral y llegan a su destino a través de una larga migración tangencial durante el desarrollo. Aunque alguna de estas evidencias se remontan a hace más de tres décadas, la demostración definitiva de este proceso se ha producido en los últimos años, gracias fundamentalmente a experimentos genéticos y de linaje celular.

Perspectiva histórica

Los estudios clásicos de neuroanatomía y los trabajos más recientes de linaje celular coinciden en que las neuronas de proyección de la corteza cerebral se originan en la zona ventricular de la región dorsal del telencéfalo—el palio (Fig. 1)—, y migran radialmente a través de la zona intermedia de la corteza hasta alcanzar su posición definitiva en la placa cortical [6-12]. La migración radial de las neuronas de proyección es fundamental para la morfogénesis de la corteza cerebral, ya que permite la transferencia de información topográfica desde la capa ventricular hasta la placa cortical. De esta manera, la información posicional de una neurona de proyección en la corteza cerebral está determinada por su origen en la zona ventricular (progenitores corticales adyacentes dan lugar a neuronas de proyección que se sitúan próximas en la placa cortical, habitualmente en la misma columna cortical) [13]. La migración radial depende en gran medida de la interacción de las neuronas en migración con las prolongaciones de la glía radial [8,14-17], si bien durante las primeras fases del desarrollo cortical la migración radial parece ser independiente de la glía radial [12,18].

La hipótesis de que las neuronas corticales procedían de la zona ventricular del palio y se desplazaban hasta alcanzar su posición definitiva mediante migración radial incluía de forma tácita a las interneuronas corticales. Sin embargo, numerosos estudios durante los últimos treinta años han puesto de manifiesto que la migración radial no es el único modo de desplazamiento celular en la corteza cerebral. Por ejemplo, alguno de los estudios pioneros sobre la organización de la corteza cerebral utilizando técnicas de Golgi o microscopía electrónica descri-

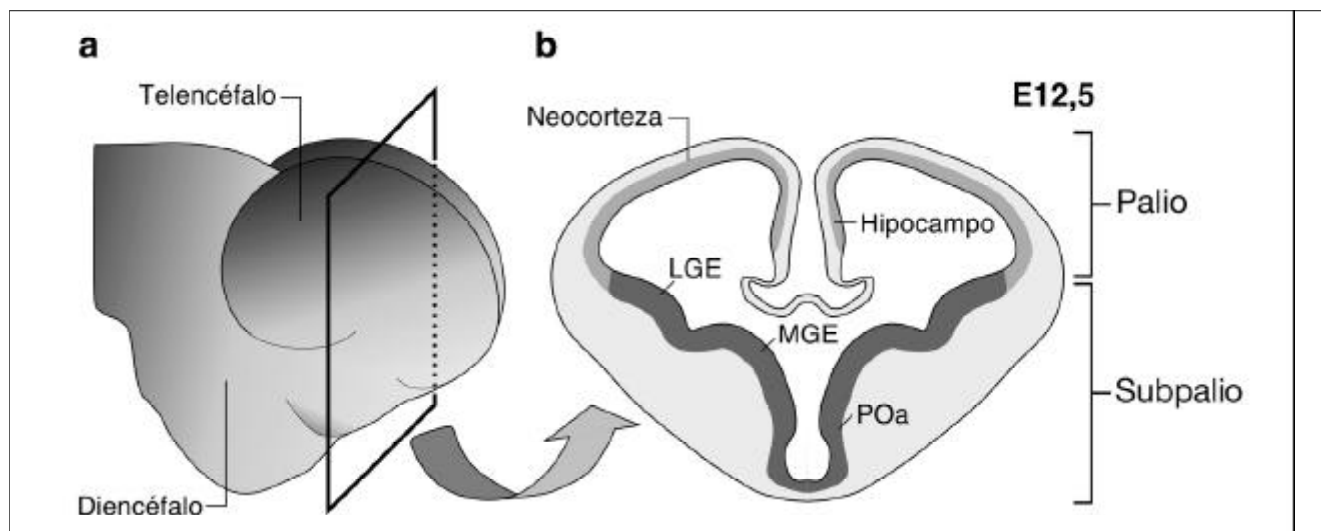


Figura 1. Principales divisiones del telencéfalo embrionario. a) Dibujo esquemático de un cerebro embrionario de doce días y medio (E12,5); b) Dibujo esquemático de una sección transversal del telencéfalo en E12,5. El palio constituye el techo del telencéfalo y da lugar tanto a estructuras corticales, como el hipocampo o la neocorteza, como a estructuras nucleares profundas, como el claustrum o algunas partes de la amígdala (palio no es, por lo tanto, sinónimo de corteza). El subpalio es la base del telencéfalo y da lugar a los ganglios basales y algunas regiones del septo y la amígdala. Durante el desarrollo se distinguen en el subpalio dos zonas con gran actividad proliferativa, la eminencia ganglionar lateral (LGE) y la eminencia ganglionar medial (MGE). La zona ventral a las eminencias incluye el área preóptica (POa).

bieron la existencia de células orientadas de forma tangencial (es decir, perpendicular a la glía radial) en la zona intermedia de la corteza en desarrollo [18-20], sugiriendo que no todas las células corticales se desplazarían de forma radial. Más tarde, estudios de linaje celular con retrovirus revelaron que muchas neuronas corticales se dispersan tangencialmente [21-25]. Una conclusión similar se dedujo tras la observación de las pautas de migración de neuronas corticales en cultivos organotípicos del telencéfalo y en estudios de quimeras celulares [26-28]. Así pues, las neuronas corticales parecen seguir dos formas de migración –radial y tangencial– durante el desarrollo de la corteza cerebral.

La idea de que son las neuronas gabérgicas las que migran tangencialmente durante el desarrollo de la corteza cerebral procede inicialmente de estudios inmunohistoquímicos y de marcaje con bromo-deoxiuridina (BrdU) [29,30]. En estos experimentos, tanto la morfología de las células gabérgicas como su progresiva aparición en la corteza (en dirección lateromedial) sugerían que estas células se desplazan tangencialmente en la corteza embrionaria. Esta hipótesis se vio finalmente confirmada cuando experimentos de clonaje celular demostraron por primera vez que las neuronas corticales con migración radial y las neuronas corticales con migración tangencial proceden de diferentes linajes celulares [10,31]. Así, los clones de neuronas corticales que se dispersan tangencialmente contienen sólo neuronas gabérgicas (interneuronas), mientras que aquellos con dispersión radial contienen exclusivamente neuronas glutamatergicas (neuronas de proyección). Así pues, la coexistencia de dos modos de migración radicalmente distintos durante el desarrollo de la corteza cerebral comenzó a cobrar sentido desde la perspectiva de que los dos tipos principales de neuronas corticales tienen en gran medida distintos orígenes.

Ninguno de los estudios precedentes investigó directamente el origen de las interneuronas corticales, aunque en aquellos momentos se asumía implícitamente que las neuronas gabérgicas de la corteza cerebral se originaban en las zonas prolifera-

tivas del palio, al igual que las neuronas de proyección. La primera pista acerca del origen de las interneuronas corticales deriva de los estudios de De Carlos et al [32], quienes mostraron por primera vez que células procedentes del subpalio, la región ventral del telencéfalo (Fig. 1), migran tangencialmente hacia el palio y contribuyen a la población de neuronas que se dispersan tangencialmente en la corteza embrionaria. La demostración de que el subpalio es el origen de una gran parte de las interneuronas corticales procede del análisis de ratones mutantes para dos factores de transcripción, *Dlx1* y *Dlx2* [33]. Ambos factores de transcripción se expresan durante el desarrollo embrionario en las zonas progenitoras del subpalio, que incluyen la eminencia ganglionar lateral (LGE, del inglés *lateral ganglionic eminence*) y la eminencia ganglionar medial (MGE, del inglés *medial ganglionic eminence*), pero no en la zona ventricular de la corteza [34]. Anderson et al [33] demostraron que un gran porcentaje de las neuronas gabérgicas de la corteza embrionaria proceden del subpalio, y que migran tangencialmente hasta llegar a la corteza. Esta migración es, al menos en parte, dependiente de *Dlx1* y *Dlx2*, ya que ratones mutantes para ambos factores tienen una reducción del 75% de las neuronas gabérgicas corticales al final del periodo embrionario. Estudios más recientes han confirmado y ampliado estas observaciones, y han sugerido además que el subpalio es el origen de interneuronas que finalmente residen en todas las áreas corticales, incluidas la neocorteza, el hipocampo o la corteza piriforme [35-41].

Los trabajos descritos anteriormente demostraron por primera vez la existencia de migraciones tangenciales de neuronas gabérgicas desde el subpalio a la corteza embrionaria. Estos estudios, sin embargo, no pudieron determinar en qué medida las células gabérgicas procedentes del subpalio contribuyen a la población final de interneuronas presentes en la corteza cerebral adulta. Al igual que ocurre con otros tipos celulares, existe la posibilidad de que esta migración sea un proceso transitorio que se produce durante el desarrollo de la corteza cere-

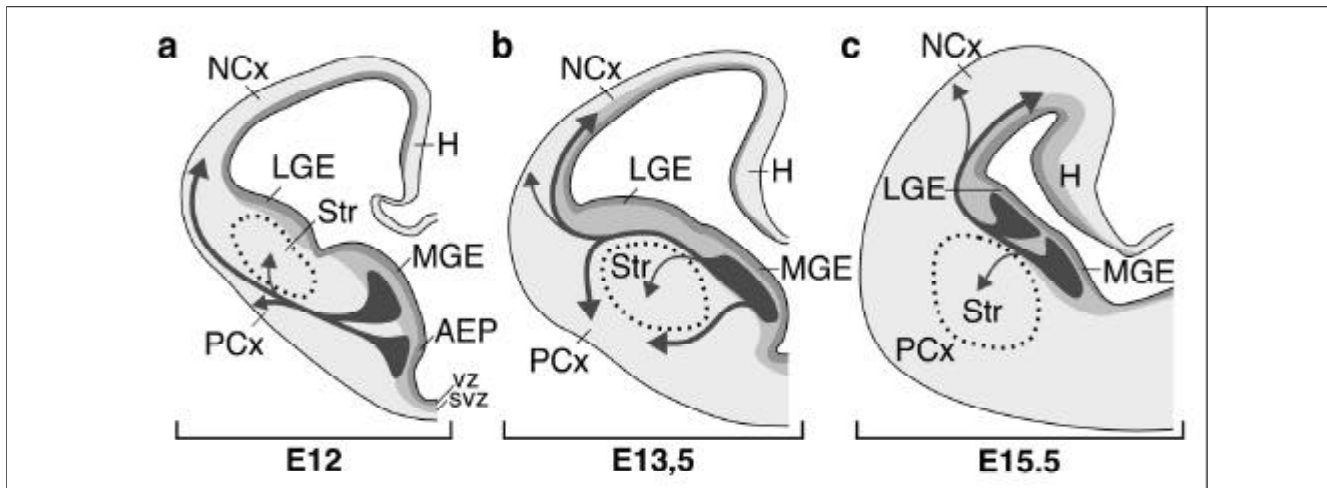


Figura 2. Principales rutas de migración tangencial desde el subpalio a la corteza cerebral en diferentes estadios durante el desarrollo embrionario. Esquemas transversales del telencéfalo en E12 (a), E13,5 (b) y E15,5 (c) días de desarrollo embrionario. En los esquemas sólo se muestra el lado derecho del telencéfalo; la línea media se encuentra a la derecha de cada esquema. H: hipocampo; LGE: eminencia ganglionar lateral; MGE: eminencia ganglionar medial; NCx: neocorteza; PCx: corteza piriforme; POa: área preóptica; Str: estriado; svz: capa subventricular; vz: capa ventricular.

bral, pero que no está relacionado con la generación de las interneuronas gabérgicas presentes en la corteza cerebral adulta. Varias líneas experimentales diferentes sugieren que éste no es el caso, y que la gran mayoría de las interneuronas corticales presentes en la corteza cerebral madura proceden del subpalio. En primer lugar, utilizando trasplantes homotípicos e isocrónicos de células progenitoras del subpalio *in vivo*, Wichterle et al [42] han demostrado recientemente que las células gabérgicas que migran tangencialmente desde el subpalio al palio se diferencian como interneuronas en la corteza cerebral adulta del ratón. Este descubrimiento es similar al descrito de forma independiente en el palio del pollo [43], lo que sugiere además que este proceso es relativamente primitivo en la evolución del telencéfalo de vertebrados. Por último, Anderson et al [44] han demostrado recientemente *in vivo* que la mayoría de las interneuronas gabérgicas de la corteza adulta del hurón –un mamífero carnívoro no lisencéfalo– también proceden de progenitores del subpalio. Estos experimentos refuerzan la idea de que el subpalio es el origen de un gran número de las interneuronas corticales y demuestran además que este fenómeno no es exclusivo de mamíferos roedores, dejando abierta la posibilidad de que este proceso puede ocurrir también en primates, incluido el hombre.

Múltiples orígenes de las interneuronas corticales

Los datos revisados anteriormente sugieren que el subpalio es el origen de neuronas gabérgicas que migran tangencialmente hacia la corteza cerebral, en donde se diferencian en distintos tipos de interneuronas. ¿Qué zonas progenitoras del subpalio originan las interneuronas corticales? Aunque los primeros estudios acerca de la migración tangencial de neuronas desde el subpalio al palio identificaron a la LGE como la posible fuente de interneuronas corticales [32,33,45], estudios más recientes han puesto de manifiesto que las neuronas gabérgicas que llegan a la corteza cerebral proceden de diferentes zonas progenitoras del subpalio, entre ellas la LGE, la MGE, el área entopeduncular anterior (AEP) y, quizás, el área retrobulbar [37-39, 41-43,45-48]. Estas zonas progenitoras se diferencian entre sí por expresar una combinación única de factores de transcrip-

ción, lo que ha llevado a sugerir que cada una de estas zonas produce tipos celulares diferentes [49].

Estudios genéticos y embriológicos han puesto de manifiesto que el comportamiento migratorio y las propiedades de las neuronas gabérgicas que migran tangencialmente a la corteza está en gran medida relacionado con el lugar (la zona progenitora) y el momento de generación de estas células (ya que la misma zona progenitora podría generar diferentes tipos celulares en diferentes estadios del desarrollo). De acuerdo con estos dos últimos factores se pueden distinguir al menos tres fases migratorias generales y parcialmente solapadas:

1. Durante las fases iniciales de la migración tangencial, la MGE y el AEP son el origen de la primera oleada de células con destino a la corteza [37,41,47]. Las primeras células comienzan a migrar hacia la corteza en torno al día embrionario (E) 11,5, y en su mayoría se dirigen hacia la corteza embrionaria siguiendo una ruta superficial, invadiendo finalmente la capa marginal de la corteza y la subplaca (Fig. 2).
2. La mayor parte de las neuronas gabérgicas que migran tangencialmente hacia la corteza lo hacen durante los días embrionarios E12,5 y E14,5, y proceden en su mayoría de la MGE (Fig. 2). En esta segunda fase migratoria las células migran tanto superficial como profundamente al manto del estriado en desarrollo, e invaden masivamente la capa subventricular de la corteza, desde donde penetran en la placa cortical [37,38,41,42,47,48].
3. Durante las últimas fases del desarrollo embrionario tanto la LGE como la MGE contribuyen a la población de neuronas que migran tangencialmente a la corteza, una vez que el sulco que separa a estas dos estructuras transitorias ha desaparecido [47,48]. Al igual que en la fase anterior, la mayor parte de las neuronas invaden la corteza a través de su capa subventricular (Fig. 2).

En resumen, existen numerosas evidencias genéticas y embriológicas indicativas de que diferentes zonas progenitoras del subpalio contribuyen a diversas poblaciones de neuronas gabérgicas que migran tangencialmente a la corteza cerebral. Aunque toda-

vía no existen datos que permitan comprobar esta hipótesis, resulta tentador sugerir que distintos tipos de interneuronas corticales –sobre la base de su neuroquímica, morfología o la capa cortical que ocupan– podrían originarse en diferentes zonas del subpalo. En línea con esta observación, la eminencia ganglionar caudal, una región progenitora del subpalo inmediatamente caudal al LGE y a la MGE, parece ser el origen de grupo de interneuronas que migran exclusivamente a la capa 5 de la corteza cerebral [S. Nery y G. Fishell, comunicación personal].

Especificación molecular

En los últimos años se han identificado varios factores de transcripción necesarios para la especificación o diferenciación de las interneuronas. Por ejemplo, la especificación de las interneuronas generadas en la MGE y en el AEP (Fig. 2) requiere la función del factor de transcripción homeobox *Nkx2-1*. Así, en ratones mutantes para *Nkx2-1*, los progenitores de la MGE y del AEP son reespecificados como células más dorsales, adquiriendo características similares a los progenitores de la LGE [38,50]. La reespecificación de estos dominios produce una reducción de más del 50% de las neuronas gabérgicas de la corteza cerebral [38], y demuestra que un gran número de las interneuronas corticales se originan en estas regiones del subpalo.

Diferentes estudios genéticos han demostrado que los factores de transcripción *Dlx1*, *Dlx2* y *Mash1* participan en la diferenciación de las interneuronas corticales. *Dlx1* y *Dlx2* desempeñan funciones parcialmente redundantes, como lo demuestra el hecho de que los ratones mutantes para cada uno de estos factores no presentan un déficit perceptible de interneuronas, mientras que los ratones mutantes para ambos factores carecen de más del 75% de las células gabérgicas corticales [33,51]. *Dlx1*, *Dlx2* y *Mash1* se expresan en algunas células progenitoras de la zona ventricular y en la mayoría de las células progenitoras de la zona subventricular de todas las zonas proliferativas del subpalo (Fig. 2). Estos factores son responsables de controlar el *tempo* de la neurogénesis y diferenciación de las interneuronas actuando de forma complementaria: *Mash1* es necesario para la generación de neuronas tempranas en el subpalo, mientras que *Dlx1* y *Dlx2* son responsables de la generación de neuronas más tardías [33,35,40,52]. Además, *Dlx1*, *Dlx2* y *Mash1* son capaces de inducir algunas de las características del fenotipo gabérgico (p. ej., expresión de GAD65), lo que sugiere que estos factores son esenciales para la diferenciación correcta de las interneuronas corticales.

Otros factores de transcripción se expresan de forma altamente específica en interneuronas corticales durante el desarrollo embrionario, como *Dlx5* y *Dlx6*. Aunque no existen datos funcionales que impliquen a estos factores en la diferenciación de las interneuronas corticales, ambas proteínas son inducidas después de *Dlx1* y *Dlx2* [53,54], por lo que parece probable que cumplan un papel importante en la diferenciación de las interneuronas corticales. Una función similar puede tener el factor de transcripción *Lhx6* (LIM-homeobox), que se expresa específicamente en una población de interneuronas corticales derivadas de la MGE [37,55].

¿PROCEDEN TODAS LAS INTERNEURONAS CORTICALES DEL SUBPALIO?

Las evidencias obtenidas durante los últimos años y resumidas en el apartado anterior parecen indicar que un gran número de

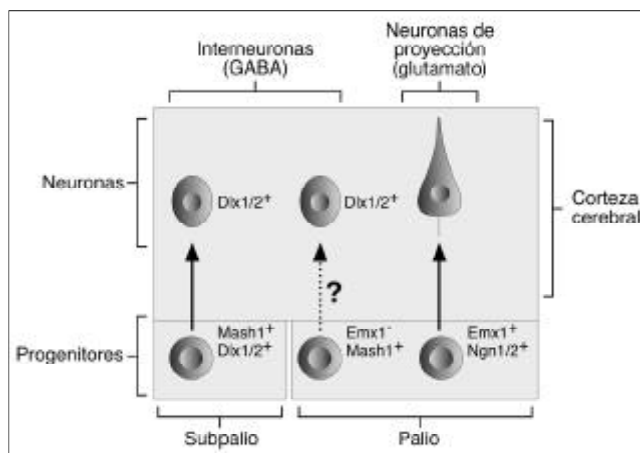


Figura 3. Posibles orígenes de las neuronas de la corteza cerebral y factores de transcripción implicados. Las neuronas piramidales (de proyección) de la corteza cerebral derivan de progenitores procedentes del palio que expresan *Ngn2* y *Emx1*. Un gran número de neuronas gabérgicas de la corteza procede de progenitores del subpalo que expresan *Dlx1*, *Dlx2* y *Mash1*. Finalmente, es posible que algunas neuronas gabérgicas de la corteza procedan de progenitores del palio que expresen *Mash1* pero no *Emx1*. Esta última población de neuronas no ha sido completamente caracterizada.

interneuronas corticales tienen su origen en el subpalo y llegan hasta la corteza cerebral a través de una larga migración tangencial durante el desarrollo embrionario del telencéfalo. Estos datos indican además que las neuronas de proyección y las interneuronas corticales proceden de diferentes linajes, y asocian la producción de interneuronas a factores producidos en el subpalo. Una cuestión que queda por resolver, sin embargo, es si todas las interneuronas de la corteza cerebral proceden del subpalo o si, por el contrario, el palio es capaz de producir un linaje de interneuronas corticales.

Las neuronas de proyección y las interneuronas corticales expresan diferentes grupos de factores de transcripción, hecho que apunta a que ambos grupos de células proceden de linajes diferentes. Por ejemplo, dos estudios recientes de linaje celular que han utilizado una línea de ratones transgénicos en los que se ha introducido el gen de la *Cre recombinasa* en el locus del factor de transcripción *Emx1* (expresado en prácticamente todas las células progenitoras del palio) han demostrado que la gran mayoría de las neuronas de proyección de la corteza derivan de progenitores que expresan *Emx1*, mientras que ninguna de las interneuronas corticales deriva de estos progenitores [56,57]. Además, el hecho de que todas las interneuronas corticales del ratón adulto, pero no las neuronas de proyección, deriven de progenitores que expresan los genes *Dlx* [58] sugiere que todas las interneuronas corticales derivan de progenitores del subpalo. Estos datos, sin embargo, no pueden descartar la posibilidad de que exista algún linaje de células derivadas de la zona ventricular cortical que no exprese *Emx1* y que exprese en algún momento del desarrollo alguno de los genes *Dlx* (Fig. 3). Por ejemplo, *Mash1* se expresa en una población de progenitores del palio [59], y la expresión ectópica de *Mash1* en la corteza embrionaria induce la expresión de *Dlx2* [60]. Además, se ha mostrado recientemente en embriones humanos que progenitores de la capa subventricular de la corteza (SVZ) que expresan *Mash1* pueden dar lugar a neuronas gabérgicas en la corteza cerebral, hallazgo que pare-

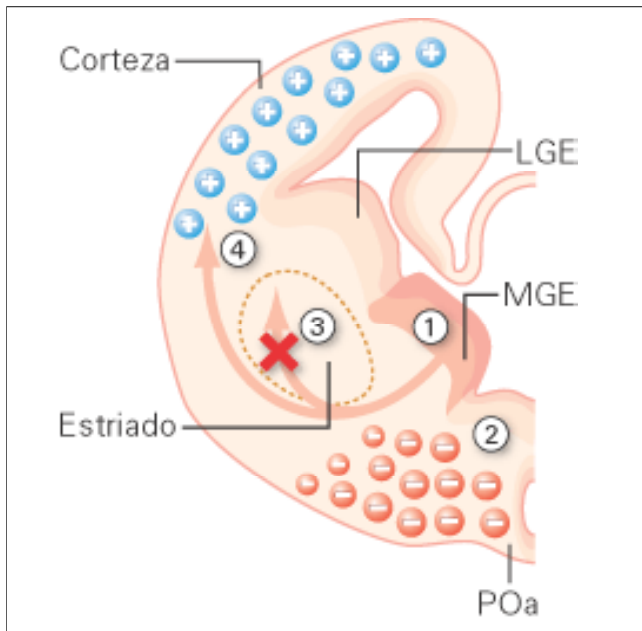


Figura 4. Mecanismos implicados en la migración de interneuronas desde el subpallio hasta la corteza cerebral. Dibujo esquemático de una sección transversal del telencéfalo en el que se resumen los principales mecanismos que regulan la migración de interneuronas. En el esquema sólo se muestra el lado derecho del telencéfalo; la línea media se encuentra a la derecha del esquema. 1. Varios factores motogénicos son responsables de inducir la movilidad de las células derivadas de la eminencia ganglionar medial (MGE), entre ellos HGF, NT4 y BDNF; 2. Una actividad repulsiva (-) no identificada localizada en el área preóptica (POa) dirige la migración de interneuronas hacia la corteza; 3. La expresión de las semaforinas de clase 3, Sema3A y Sema3F, previene la migración de las interneuronas corticales en el estriado; 4. Una actividad atractiva (+) no identificada existente en la corteza cerebral contribuye a dirigir la migración de las interneuronas corticales. LGE: eminencia ganglionar lateral; MGE: eminencia ganglionar medial.

ce indicar la existencia de un linaje de interneuronas con origen en el palio [61]. En cualquier caso, estos experimentos no pueden excluir la posibilidad de que los progenitores de la SVZ cortical que expresan *Mash1* provengan de una migración desde el subpallio en estadios embrionarios más tempranos y continúen dividiéndose una vez que han alcanzado la corteza. Son necesarios por lo tanto estudios adicionales que esclarezcan de forma definitiva el origen de los diferentes linajes de las interneuronas corticales.

MECANISMOS QUE REGULAN LA MIGRACIÓN DE LAS INTERNEURONAS CORTICALES

A pesar de que la migración tangencial de interneuronas desde el telencéfalo basal hasta la corteza embrionaria es un fenómeno altamente direccional, las moléculas que regulan este proceso son prácticamente desconocidas. Además, puesto que las interneuronas que migran hacia la corteza cerebral lo hacen siguiendo rutas distintas durante diferentes fases del desarrollo embrionario, parece probable que exista una relativa diversidad de factores controlando cada una de estas migraciones. Existen al menos tres tipos de factores que pueden participar en la migración de las interneuronas desde el subpallio hasta el palio:

- Factores que estimulan el movimiento de las interneuronas.
- Factores que constituyen el sustrato extracelular para la migración.
- Factores que regulan la dirección de la migración.

Factores motogénicos

Las neuronas que migran desde el subpallio a la corteza cerebral en desarrollo tienen una enorme capacidad invasiva y son capaces de desplazarse a gran velocidad. Por ejemplo, las neuronas que derivan de la LGE migran más de 100 μm por día *in vitro*, mientras que las neuronas procedentes de la MGE son capaces de desplazarse hasta tres veces más rápido [39,62]. Hasta la fecha se han caracterizado dos tipos de factores capaces de inducir el movimiento no dirigido (denominados por este motivo factores motogénicos) de neuronas del subpallio, el factor de crecimiento hepático (HGF) y las neurotrofinas NT4 y BDNF (Fig. 4). La adición exógena de HGF en cultivos organotípicos del telencéfalo incrementa el número de neuronas que migran desde el telencéfalo basal hasta la corteza, mientras que la inclusión de anticuerpos contra HGF en el medio de cultivo inhibe el movimiento de las neuronas [63]. De igual manera, la migración de neuronas desde el subpallio al palio parece estimularse en gran medida por NT4 y BDNF, mientras que inhibidores del receptor de neurotrofinas TrkB o de su cascada de señalización –a través de la PI3-quinasa– producen una atenuación de la movilidad de estas neuronas [64,65]. En línea con estas observaciones, la adición de NT4 o BDNF exógeno en la corteza cerebral es capaz de inducir la acumulación de neuronas gabérgicas en la zona marginal de la corteza, tanto en cultivos organotípicos como *in vivo* [66]. A pesar de estos avances, y dado que el subpallio da lugar a neuronas con una capacidad migratoria muy heterogénea (muchas células derivadas del subpallio no migran largas distancias sino que permanecen en el subpallio formando los ganglios basales), queda todavía por resolver si la distinta capacidad migratoria de cada una de las poblaciones de neuronas del subpallio depende de la expresión diferencial de receptores para los distintos factores motogénicos.

Sustratos extracelulares

Desconocemos en gran medida los sustratos que las neuronas en migración tangencial utilizan para llegar a la corteza. Al contrario que la mayor parte de las migraciones radiales observadas en el sistema nervioso, la migración tangencial parece no depender de interacciones con las prolongaciones de la glía radial. Sin embargo, se ha observado que ciertas neuronas en migración tangencial parecen interaccionar con axones en su recorrido a través de la corteza cerebral [67-70], lo cual ha llevado a sugerir que estas células utilizan prolongaciones neuronales como sustrato (migración axonofílica) [71]. De acuerdo con esta hipótesis, la adición de anticuerpos contra una molécula de adhesión que se expresa en los axones corticofugales durante el desarrollo embrionario (TAG-1) disminuye considerablemente la migración tangencial de interneuronas a la corteza cerebral [70]. A pesar de estos datos, parece improbable que la mayor parte de las interneuronas que migran hacia la corteza cerebral utilicen los axones corticofugales como sustrato para la migración, ya que la mayor parte de estas neuronas no migran en contacto con estos axones [72].

Factores de guía

A pesar de que la migración de células desde el subpallio a la corteza cerebral es un proceso claramente direccional, sólo muy recientemente hemos comenzado a comprender los mecanismos que subyacen a este proceso, y aún desconocemos la naturaleza molecular de la mayor parte de los factores que lo regu-

lan. Al igual que ocurre con los axones en crecimiento, las neuronas en migración responden a factores quimioattractivos y quimiorrepulsivos existentes en el medio y que son capaces de establecer su dirección [73]. La principal hipótesis para explicar la migración dorsal de las interneuronas hacia la corteza cerebral es la existencia de una actividad quimiorrepulsiva en el subpalio. Esta actividad fue inicialmente adscrita a la capa ventricular de la LGE y de la MGE [74], aunque estudios más recientes han determinado que la actividad quimiorrepulsiva responsable de evitar que las interneuronas migren en dirección ventral se encuentra localizada principalmente en el área preóptica y en otras regiones mediales del telencéfalo, incluyendo el septo [75]. Además, si bien la migración de interneuronas desde el telencéfalo basal hasta la frontera entre el subpalio y el palio parece ser independiente de la presencia de la corteza, experimentos recientes han mostrado que la corteza cerebral parece poseer una actividad atractiva para las interneuronas en migración [75]. La migración de interneuronas desde el subpalio hasta la corteza cerebral parece depender por lo tanto de moléculas tanto repulsivas como atractivas (Fig. 4).

Se desconoce la naturaleza de las actividades repulsivas y atractivas que median la migración de las neuronas hacia la corteza cerebral. Estudios recientes han propuesto que los *Slit*, unas proteínas de la matriz extracelular que poseen actividad quimiorrepulsiva para algunos tipos de axones y células [76], podrían mediar esta función. Los *Slit* son capaces *in vitro* de repeler neuronas gabérgicas derivadas del telencéfalo basal [74,77-79], lo que llevó a señalar que estas proteínas son responsables de la repulsión de las interneuronas hacia la corteza cerebral [74]. El análisis de ratones dobles mutantes para *Slit1* y *Slit2* ha demostrado sin embargo que estas proteínas no son componentes esenciales de la actividad repulsiva presente en el área preóptica y que no ejercen una influencia importante en la migración de las interneuronas a la corteza cerebral *in vivo* [75]. A pesar de no participar en la migración de las interneuronas corticales, *Slit1* y *Slit2* sí parecen desempeñar un papel relevante en el posicionamiento de otras neuronas del telencéfalo basal, como las neuronas colinérgicas del complejo magnocefalo basal [75].

Al igual que ocurre con la actividad repulsiva del telencéfalo basal, tampoco se conoce cuál es el factor o factores que median la atracción de las interneuronas hacia la corteza cerebral. HGF es un buen candidato para esta actividad, ya que actúa como un factor inductor del movimiento de las interneuronas [63]. Se desconoce sin embargo si HGF puede actuar como un factor quimioattractivo para las interneuronas –requisito imprescindible para que pudiera influir en la dirección de su migración–, pero su función como molécula quimioattractiva para axones motores es al menos compatible con esta posibilidad [80]. *Netrin1*, un factor quimioattractivo para otros tipos de neuronas en migración [81-83], se expresa a bajos niveles en el hipocampo, pero no en el resto de la corteza cerebral [84,85]. Además, tanto los mutantes de *Netrin1*, como los de su receptor, DCC, parecen contener un número normal de interneuronas al final del desarrollo embrionario [86]. Existen otras moléculas que se expresan en la corteza embrionaria y que son capaces de actuar como moléculas quimioattractivas en otros sistemas. Estos factores incluyen moléculas como SDF1, EGF y algunos miembros de la familia FGF o TGF- β [87-90], aunque su posible implicación en el control de la migración tangencial de las interneuronas todavía es una incógnita.

Además de las moléculas que regulan la dirección de la migración de las interneuronas desde el telencéfalo basal hasta la corteza cerebral, parece probable que existan otros factores capaces de regular la segregación de las interneuronas en diferentes áreas corticales (p. ej., en el hipocampo respecto a la neocorteza) o incluso en diferentes capas de la corteza. El primer sistema que se identificó por su participación en la segregación de diferentes tipos de interneuronas fue el mediado por receptores denominados neuropilinas [41]. Las neuropilinas (Nrp1 y Nrp2) son receptores transmembrana que median la acción repulsiva de las semaforinas de clase 3 [91,92]. Durante el desarrollo, la MGE da lugar simultáneamente a interneuronas que se dirigen a la corteza cerebral y al estriado [52]. Las neuropilinas se expresan únicamente en interneuronas dirigidas hacia la corteza, pero no en aquellas cuyo destino final es el estriado. La expresión de neuropilinas permite a las interneuronas corticales responder a la actividad quimiorrepulsiva presente en el manto del estriado, compuesta por al menos dos semaforinas, *Sema3A* y *Sema3F* (Fig. 4). De esta manera, sólo las interneuronas que carecen de neuropilinas penetran en el estriado, mientras que el resto lo evita en su camino hacia la corteza. De acuerdo con esta idea, la pérdida de función de las neuropilinas incrementa el número de interneuronas que migran al estriado y disminuye el número de interneuronas que alcanzan la corteza [52].

¿QUÉ VENTAJA EVOLUTIVA PUEDE SUPONER LA GENERACIÓN DE INTERNEURONAS FUERA DE LA CORTEZA CEREBRAL?

Los datos obtenidos durante los últimos años sugieren que un número considerable de las interneuronas corticales –aún se debate qué proporción del total– nacen de progenitores en el telencéfalo basal y migran después tangencialmente hasta ocupar su posición definitiva en la corteza cerebral. ¿Por qué es necesario este proceso? La hipótesis más probable se basa en la observación de que los procesos de regionalización y migración parecen estar estrechamente relacionados durante el desarrollo [42,49,52]. La regionalización del telencéfalo en diferentes zonas está determinada por la acción de diferentes morfógenos, los cuales se expresan en regiones concretas del telencéfalo e influyen de esta manera en un número limitado de progenitores. La acción combinada de estos factores produce la especificación de diferentes zonas de progenitores neurales con distintas características moleculares en diferentes posiciones dorsoventrales y anteroposteriores del telencéfalo. Como ocurre en otras regiones del sistema nervioso, como en la médula espinal [93], cada una de las zonas de progenitores está especificada por un conjunto de factores de transcripción homeobox, los cuales a su vez determinan las características de las células que derivan de cada zona. Por ejemplo, la expresión de un determinado neurotransmisor por parte de una neurona parece estar directamente asociada con su lugar de nacimiento en el telencéfalo. Así, las neuronas glutamatérgicas parecen derivar exclusivamente del palio (la región más dorsal del telencéfalo), mientras que la mayoría o todas las neuronas gabérgicas se producen en el subpalio, y las neuronas colinérgicas sólo en las regiones más ventrales del subpalio. De acuerdo con este modelo, por ejemplo, la especificación de progenitores capaces de generar neuronas colinérgicas requiere la acción combinada de morfógenos que se expresan exclusiva-

mente en el telencéfalo basal (*Sonic Hedgehog* y *BMP9*) [94,95], por lo que la única manera de que este tipo celular se pueda incorporar a otras regiones más dorsales del telencéfalo es a través de una migración tangencial. De manera análoga, es posible que existan migraciones tangenciales en dirección dorsoventral, siempre y cuando un circuito requiera incorporar un tipo celular cuya producción es exclusiva de progenitores dorsales. En definitiva, parece razonable pensar que la migración tangencial se ha conservado durante la evolución por ser capaz de incrementar la complejidad celular en determinados circuitos neuronales, como parece haber sido el caso de la corteza cerebral.

IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS DEL DESARROLLO DE LAS INTERNEURONAS CORTICALES

La pérdida de función de las interneuronas corticales se ha relacionado recientemente con algunas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Por ejemplo, el malfuncionamiento de las interneuronas se ha asociado con la esquizofrenia y con algunos tipos de trastorno bipolar [96-99], aunque los métodos empleados en estos estudios no permiten distinguir si el déficit en la función de las interneuronas corticales es la causa o una consecuencia de la enfermedad. La corteza prefrontal de pacientes esquizofrénicos, por ejemplo, presenta una reducción significativa de los terminales inhibidores de las células en candelabro —un tipo de interneurona gabérgica— sobre las neuronas piramidales [96]. Asimismo, defectos en la transmisión gabérgica cortical parecen estar relacionados con otras formas de psicosis,

como aquellas que aparecen asociadas a algunos tipos de epilepsia o al consumo de drogas, o aquellas relacionadas con el parto y la menopausia [100].

La hipótesis de que la esquizofrenia y otros tipos de psicosis puedan tener su origen en alteraciones del desarrollo del cerebro ha ganado un apoyo considerable durante los últimos años [101,102]. Si al menos algunas formas de esquizofrenia son enfermedades congénitas del desarrollo, parece razonable pensar que al menos algunos de los genes relacionados con la esquizofrenia sean genes asociados con el desarrollo de la corteza cerebral. En este sentido, las neuronas gabérgicas desempeñan un papel fundamental durante el desarrollo de la corteza, ya que se diferencian antes que las neuronas de proyección y se encuentran por lo tanto en una posición privilegiada para afectar a la diferenciación y a la sinaptogénesis de las neuronas piramidales [103]. Desde este punto de vista, el descubrimiento de que un gran número de las neuronas gabérgicas corticales proceden del telencéfalo basal y migran largas distancias hasta integrarse en los circuitos corticales tiene un enorme significado. Cualesquiera que sean los factores que regulan la migración de las interneuronas corticales, resulta evidente que el desarrollo masivo de la corteza cerebral en humanos no ha hecho sino aumentar la complejidad de los procesos necesarios para asegurar la perfecta sincronización de las neuronas gabérgicas con las neuronas piramidales de la corteza. En conclusión, si el desarrollo anormal de la corteza cerebral es de hecho un factor de predisposición para la psicosis, los factores que regulan la migración y la posterior diferenciación de las interneuronas corticales pueden encontrarse entre los candidatos más sugestivos para explicar esta relación.

BIBLIOGRAFÍA

- Ramón y Cajal S. Histologie du système nerveux de l'homme et des vestrebrés. Paris: Maloine; 1911.
- Peters A, Jones EG. Cerebral cortex. Vol. 1. New York: Plenum Press; 1984.
- Fairén A, DeFelipe J, Regidor J. Cellular components of the cerebral cortex. In Peters A, Jones EG, eds. Cerebral cortex. Vol. 1. New York: Plenum Press; 1984. p. 521-53.
- McBain CJ, Fisahn A. Interneurons unbound. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 11-23.
- Galarreta M, Hestrin S. Electrical synapses between GABA-releasing interneurons. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 425-33.
- Angevine JB, Sidman RL. Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse. *Nature* 1961; 192: 766-8.
- Marín-Padilla M. Early prenatal ontogenesis of the cerebral cortex (neocortex) of the cat (*Felis domestica*). A Golgi study. I. The primordial neocortical organization. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1971; 134: 117-45.
- Rakic P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *J Comp Neurol* 1972; 145: 61-83.
- Kornack DR, Rakic P. Radial and horizontal deployment of clonally related cells in the primate neocortex: relationship to distinct mitotic lineages. *Neuron* 1995; 15: 311-21.
- Tan SS, Kalloniatis M, Sturm K, Tam PP, Reese BE, Faulkner-Jones B. Separate progenitors for radial and tangential cell dispersion during development of the cerebral neocortex. *Neuron* 1998; 21: 295-304.
- Ware ML, Tavazoie SF, Reid CB, Walsh CA. Coexistence of widespread clones and large radial clones in early embryonic ferret cortex. *Cereb Cortex* 1999; 9: 636-45.
- Nadarajah B, Brunstrom JE, Grutzendler J, Wong RO, Pearlman AL. Two modes of radial migration in early development of the cerebral cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4: 143-50.
- Rakic P. Specification of cerebral cortical areas. *Science* 1988; 241: 170-6.
- Rakic P. Guidance of neurons migrating to the fetal monkey neocortex. *Brain Res* 1971; 33: 471-6.
- Rakic P, Stensaas LJ, Sayre E, Sidman RL. Computer-aided three-dimensional reconstruction and quantitative analysis of cells from serial electron microscopic montages of foetal monkey brain. *Nature* 1974; 250: 31-4.
- Edmondson JC, Hatten ME. Glial-guided granule neuron migration in vitro: a high-resolution time-lapse video microscopic study. *J Neurosci* 1987; 7: 1928-34.
- Misson JP, Austin CP, Takahashi T, Cepko CL, Caviness VS Jr. The alignment of migrating neural cells in relation to the murine neopallial radial glial fiber system. *Cereb Cortex* 1991; 1: 221-9.
- Morest DK. A study of neurogenesis in the forebrain of opossum pouch young. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1970; 130: 265-305.
- Stensaas LJ. The development of hippocampal and dorsolateral pallial regions of the cerebral hemisphere in fetal rabbits. IV. Forty-one millimeter stage, intermediate lamina. *J Comp Neurol* 1967; 131: 409-22.
- Shoukimas GM, Hinds JW. The development of the cerebral cortex in the embryonic mouse: an electron microscopic serial section analysis. *J Comp Neurol* 1978; 179: 795-830.
- Price J, Thurlow L. Cell lineage in the rat cerebral cortex: a study using retroviral-mediated gene transfer. *Development* 1988; 104: 473-82.
- Walsh C, Cepko CL. Clonally related cortical cells show several migration patterns. *Science* 1988; 241: 1342-5.
- Austin CP, Cepko CL. Cellular migration patterns in the developing mouse cerebral cortex. *Development* 1990; 110: 713-32.
- Walsh C, Cepko CL. Widespread dispersion of neuronal clones across functional regions of the cerebral cortex. *Science* 1992; 255: 434-40.
- Reid CB, Liang I, Walsh C. Systematic widespread clonal organization in cerebral cortex. *Neuron* 1995; 15: 299-310.
- O'Rourke NA, Dailey ME, Smith SJ, McConnell SK. Diverse migratory pathways in the developing cerebral cortex. *Science* 1992; 258: 299-302.
- Tan SS, Breen S. Radial mosaicism and tangential cell dispersion both contribute to mouse neocortical development. *Nature* 1993; 362: 638-40.
- Tan SS, Faulkner-Jones B, Breen SJ, Walsh M, Bertram JF, Reese BE. Cell dispersion patterns in different cortical regions studied with an X-inactivated transgenic marker. *Development* 1995; 121: 1029-39.

29. Van Eden CG, Mrzljak L, Voorn P, Uylings HB. Prenatal development of GABA-ergic neurons in the neocortex of the rat. *J Comp Neurol* 1989; 289: 213-27.
30. DeDiego I, Smith-Fernández A, Fairén A. Cortical cells that migrate beyond area boundaries: characterization of an early neuronal population in the lower intermediate zone of prenatal rats. *Eur J Neurosci* 1994; 6: 983-97.
31. Mione MC, Cavanagh JFR, Harris B, Parnavelas JG. Cell fate specification and symmetrical/asymmetrical divisions in the developing cerebral cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 2018-29.
32. De Carlos JA, López-Mascaraque L, Valverde F. Dynamics of cell migration from the lateral ganglionic eminence in the rat. *J Neurosci* 1996; 16: 6146-56.
33. Anderson SA, Eisenstat DD, Shi L, Rubenstein JLR. Interneuron migration from basal forebrain to neocortex: dependence on *Dlx* genes. *Science* 1997; 278: 474-6.
34. Porteus MH, Bulfone A, Liu JK, Puelles L, Lo LC, Rubenstein JL. *DLX-2*, *MASH-1*, and *MAP-2* expression and bromodeoxyuridine incorporation define molecularly distinct cell populations in the embryonic mouse forebrain. *J Neurosci* 1994; 14: 6370-83.
35. Casarosa S, Fode C, Guillemot F. *Mash1* regulates neurogenesis in the ventral telencephalon. *Development* 1999; 126: 525-34.
36. Horton S, Meredith A, Richardson JA, Johnson JE. Correct coordination of neuronal differentiation events in ventral forebrain requires the β HLH factor *MASH1*. *Mol Cell Neurosci* 1999; 14: 355-69.
37. Lavdas AA, Grigoriou M, Pachnis V, Parnavelas JG. The medial ganglionic eminence gives rise to a population of early neurons in the developing cerebral cortex. *J Neurosci* 1999; 19: 7881-8.
38. Sussel L, Marín O, Kimura S, Rubenstein JL. Loss of *Nkx2.1* homeobox gene function results in a ventral to dorsal molecular re-specification within the basal telencephalon: evidence for a transformation of the pallidum into the striatum. *Development* 1999; 126: 3359-70.
39. Wichterle H, García-Verdugo JM, Herrera DG, Álvarez-Buylla A. Young neurons from medial ganglionic eminence disperse in adult and embryonic brain. *Nat Neurosci* 1999; 2: 461-6.
40. Pleasure SJ, Anderson S, Hevner R, Bagri A, Marín O, Lowenstein DH, et al. Cell migration from the ganglionic eminences is required for the development of hippocampal GABAergic interneurons. *Neuron* 2000; 28: 727-40.
41. Marín O, Yaron A, Bagri A, Tessier-Lavigne M, Rubenstein JL. Sorting of striatal and cortical interneurons regulated by semaphorin/neuropilin interactions. *Science* 2001; 293: 872-5.
42. Wichterle H, Turnbull DH, Nery S, Fishell G, Álvarez-Buylla A. In utero fate mapping reveals distinct migratory pathways and fates of neurons born in the mammalian basal forebrain. *Development* 2001; 128: 3759-71.
43. Cobos I, Puelles L, Martínez S. The avian telencephalic subpallium originates inhibitory neurons that invade tangentially the pallium (dorsal ventricular ridge and cortical areas). *Dev Biol* 2001; 239: 30-45.
44. Anderson SA, Kaznowski CE, Horn C, Rubenstein JL, McConnell SK. Distinct origins of neocortical projection neurons and interneurons in vivo. *Cereb Cortex* 2002; 12: 702-9.
45. Tamamaki N, Fujimori KE, Takaiji R. Origin and route of tangentially migrating neurons in the developing neocortical intermediate zone. *J Neurosci* 1997; 17: 8313-23.
46. Meyer G, Soria JM, Martínez-Galán JR, Martín-Clemente B, Fairén A. Different origins and developmental histories of transient neurons in the marginal zone of the fetal and neonatal rat cortex. *J Comp Neurol* 1998; 397: 493-518.
47. Anderson SA, Marín O, Horn C, Jennings K, Rubenstein JLR. Distinct cortical migrations from the medial and lateral ganglionic eminences. *Development* 2001; 128: 353-63.
48. Jiménez D, López-Mascaraque LM, Valverde F, de Carlos JA. Tangential migration in neocortical development. *Dev Biol* 2002; 244: 155-69.
49. Marín O, Rubenstein JL. Patterning, regionalization and cell differentiation in the forebrain. In Rossant J, Tam PL, eds. *Mouse development. Patterning, morphogenesis, and organogenesis*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 75-106.
50. Marín O, Baker J, Puelles L, Rubenstein JL. Patterning of the basal telencephalon and hypothalamus is essential for guidance of cortical projections. *Development* 2002; 129: 761-73.
51. Anderson SA, Qiu M, Bulfone A, Eisenstat DD, Meneses J, Pedersen R, et al. Mutations of the homeobox genes *Dlx-1* and *Dlx-2* disrupt the striatal subventricular zone and differentiation of late born striatal neurons. *Neuron* 1997; 19: 27-37.
52. Marín O, Anderson SA, Rubenstein JLR. Origin and molecular specification of striatal interneurons. *J Neurosci* 2000; 20: 6063-76.
53. Liu JK, Ghattas I, Liu S, Chen S, Rubenstein JLR. *Dlx* genes encode DNA-binding proteins that are expressed in an overlapping and sequential pattern during basal ganglia differentiation. *Dev Dyn* 1997; 210: 498-512.
54. Eisenstat DD, Liu JK, Mione M, Zhong W, Yu G, Anderson S, et al. *DLX-1*, *DLX-2*, and *DLX-5* expression define distinct stages of basal forebrain differentiation. *J Comp Neurol* 1999; 414: 217-37.
55. Grigoriou M, Tucker AS, Sharpe PT, Pachnis V. Expression and regulation of *Lhx6* and *Lhx7*, a novel subfamily of LIM homeodomain encoding genes, suggests a role in mammalian head development. *Development* 1998; 125: 2063-74.
56. Iwasato T, Datwani A, Wolf AM, Nishiyama H, Taguchi Y, Tonegawa S, et al. Cortex-restricted disruption of *NMDAR1* impairs neuronal patterns in the barrel cortex. *Nature* 2000; 406: 726-31.
57. Gorski JA, Talley T, Qiu M, Puelles L, Rubenstein JL, Jones KR. Cortical excitatory neurons and glia, but not GABAergic neurons, are produced in the *Emx1*-expressing lineage. *J Neurosci* 2002; 22: 6309-14.
58. Stühmer T, Puelles L, Ekker M, Rubenstein JL. Expression from a *Dlx* gene enhancer marks adult mouse cortical GABAergic neurons. *Cereb Cortex* 2002; 12: 75-85.
59. Nieto M, Schuurmans C, Britz O, Guillemot F. Neural β HLH genes control the neuronal versus glial fate decision in cortical progenitors. *Neuron* 2001; 29: 401-13.
60. Fode C, Ma Q, Casarosa S, Ang SL, Anderson DJ, Guillemot F. A role for neural determination genes in specifying the dorsoventral identity of telencephalic neurons. *Gen Dev* 2000; 14: 67-80.
61. Letinic K, Zoncu R, Rakic P. Origin of GABAergic neurons in the human neocortex. *Nature* 2002; 417: 645-9.
62. Nery S, Wichterle H, Fishell G. Sonic hedgehog contributes to oligodendrocyte specification in the mammalian forebrain. *Development* 2001; 128: 527-40.
63. Powell EM, Mars WM, Levitt P. Hepatocyte growth factor/scatter factor is a motogen for interneurons migrating from the ventral to dorsal telencephalon. *Neuron* 2001; 30: 79-89.
64. Behar TN, Dugich-Djordjevic MM, Li YX, Ma W, Somogyi R, Wen X, et al. Neurotrophins stimulate chemotaxis of embryonic cortical neurons. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 2561-70.
65. Polleux F, Whitford KL, Dijkhuizen PA, Vitalis T, Ghosh A. Control of cortical interneuron migration by neurotrophins and PI3-kinase signaling. *Development* 2002; 129: 3147-60.
66. Brunstrom JE, Gray-Swain MR, Osborne PA, Pearlman AL. Neuronal heterotopias in the developing cerebral cortex produced by neurotrophin-4. *Neuron* 1997; 18: 505-17.
67. O'Rourke NA, Sullivan DP, Kaznowski CE, Jacobs AA, McConnell SK. Tangential migration of neurons in the developing cerebral cortex. *Development* 1995; 121: 2165-76.
68. Métin C, Godement P. The ganglionic eminence may be an intermediate target for corticofugal and thalamocortical axons. *J Neurosci* 1996; 16: 3219-35.
69. Métin C, Denizot JP, Ropert N. Intermediate zone cells express calcium-permeable AMPA receptors and establish close contact with growing axons. *J Neurosci* 2000; 20: 696-708.
70. Denaxa M, Chan CH, Schachner M, Parnavelas JG, Karageorgos D. The adhesion molecule TAG-1 mediates the migration of cortical interneurons from the ganglionic eminence along the corticofugal fiber system. *Development* 2001; 128: 4635-44.
71. Parnavelas JG. The origin and migration of cortical neurones: new vistas. *Trends Neurosci* 2000; 23: 126-31.
72. Marín O, Rubenstein JLR. A long, remarkable journey: tangential migration in the telencephalon. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 780-90.
73. Tessier-Lavigne M, Goodman CS. The molecular biology of axon guidance. *Science* 1996; 274: 1123-33.
74. Zhu Y, Li H, Zhou L, Wu JY, Rao Y. Cellular and molecular guidance of GABAergic neuronal migration from an extracortical origin to the neocortex. *Neuron* 1999; 23: 473-85.
75. Marín O, Plump AS, Sánchez-Camacho C, Tessier-Lavigne M, Rubenstein JLR. Directional guidance of interneuron migration to the cerebral cortex relies on subcortical *Slit1/2*-independent repulsion and cortical attraction. *Development* 2002. (In press).
76. Brose K, Tessier-Lavigne M. *Slit* proteins: key regulators of axon guidance, axonal branching, and cell migration. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 95-102.
77. Hu H. Chemorepulsion of neuronal migration by *Slit2* in the developing mammalian forebrain. *Neuron* 1999; 23: 703-11.
78. Wu W, Wong K, Chen J, Jiang Z, Dupuis S, Wu JY, et al. Directional guidance of neuronal migration in the olfactory system by the protein *Slit*. *Nature* 1999; 400: 331-6.

79. Chen JH, Wen L, Dupuis S, Wu JY, Rao Y. The N-terminal leucine-rich regions in Slit are sufficient to repel olfactory bulb axons and subventricular zone neurons. *J Neurosci* 2001; 21: 1548-56.
80. Ebens A, Brose K, Leonardo ED, Hanson MG Jr, Bladt F, Birchmeier C, et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor is an axonal chemoattractant and a neurotrophic factor for spinal motor neurons. *Neuron* 1996; 17: 1157-72.
81. Alcántara S, Ruiz M, de Castro F, Soriano E, Sotelo C. Netrin 1 acts as an attractive or as a repulsive cue for distinct migrating neurons during the development of the cerebellar system. *Development* 2000; 127: 1359-72.
82. Bloch-Gallego E, Ezan F, Tessier-Lavigne M, Sotelo C. Floor plate and netrin-1 are involved in the migration and survival of inferior olivary neurons. *J Neurosci* 1999; 19: 4407-20.
83. Yee KT, Simon HH, Tessier-Lavigne M, O'Leary DM. Extension of long leading processes and neuronal migration in the mammalian brain directed by the chemoattractant netrin-1. *Neuron* 1999; 24: 607-22.
84. Livesey FJ, Hunt SP. Netrin and netrin receptor expression in the embryonic mammalian nervous system suggests roles in retinal, striatal, nigral, and cerebellar development. *Mol Cell Neurosci* 1997; 8: 417-29.
85. Serafini T, Kennedy TE, Galko MJ, Mirzayan C, Jessell TM, Tessier-Lavigne M. The netrins define a family of axon outgrowth-promoting proteins homologous to *C. elegans* UNC-6. *Cell* 1994; 78: 409-24.
86. Anderson S, Mione M, Yun K, Rubenstein JLR. Differential origins of neocortical projection and local circuit neurons: role of Dlx genes in neocortical interneuronogenesis. *Cereb Cortex* 1999; 9: 646-54.
87. Branda CS, Stern MJ. Mechanisms controlling sex myoblast migration in *Caenorhabditis elegans* hermaphrodites. *Dev Biol* 2000; 226: 137-51.
88. Caric D, Raphael H, Viti J, Feathers A, Wancio D, Lillien L. EGFRs mediate chemotactic migration in the developing telencephalon. *Development* 2001; 128: 4203-16.
89. Lehmann R. Cell migration in invertebrates: clues from border and distal tip cells. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 457-63.
90. Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in hematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998; 393: 595-9.
91. Raper JA. Semaphorins and their receptors in vertebrates and invertebrates. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 88-94.
92. Tamagnone L, Comoglio PM. Signalling by semaphorin receptors: cell guidance and beyond. *Trends Cell Biol* 2000; 10: 377-83.
93. Briscoe J, Pierani A, Jessell TM, Ericson J. A homeodomain protein code specifies progenitor cell identity and neural fate in the ventral neural tube. *Cell* 2000; 101: 435-45.
94. Shimamura K, Rubenstein JL. Inductive interactions direct early regionalization of the mouse forebrain. *Development* 1997; 124: 2709-18.
95. López-Coviella I, Berse B, Krauss R, Thies RS, Blusztajn JK. Induction and maintenance of the neuronal cholinergic phenotype in the central nervous system by BMP-9. *Science* 2000; 289: 313-6.
96. Woo TU, Whitehead RE, Melchitzky DS, Lewis DA. A subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 5341-6.
97. Lewis DA. GABAergic local circuit neurons and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 270-6.
98. Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 1-27.
99. Volk DW, Pierri JN, Fritschy JM, Auh S, Sampson AR, Lewis DA. Reciprocal alterations in pre- and postsynaptic inhibitory markers at chandelier cell inputs to pyramidal neurons in schizophrenia. *Cereb Cortex* 2002; 12: 1063-70.
100. Keverne EB. GABA-ergic neurons and the neurobiology of schizophrenia and other psychoses. *Brain Res Bull* 1999; 48: 467-73.
101. Bunney WEJ, Bunney BG. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. In Charney DS, Bunney BS, eds. *Neurobiology of mental illness*. Oxford University Press; 1999. p. 225-35.
102. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 409-32.
103. Ben-Ari Y. Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 728-39.

ORIGEN DE LAS INTERNEURONAS DE LA CORTEZA CEREBRAL: CONCEPTOS BÁSICOS E IMPLICACIONES CLÍNICAS

Resumen. Introducción y desarrollo. Las interneuronas gabaérgicas desempeñan un papel fundamental en la función de la corteza cerebral, no sólo porque permiten la sincronización de las neuronas piramidales, sino también porque ejercen una gran influencia en la diferenciación y la maduración de estas neuronas durante el desarrollo. Durante mucho tiempo se ha pensado que las neuronas gabaérgicas y las neuronas piramidales tenían su origen en células progenitoras de la región dorsal del telencéfalo, el palio. Estudios recientes han demostrado, sin embargo, que un gran número de las neuronas gabaérgicas de la corteza cerebral tienen su origen en el subpalio—la misma región del telencéfalo que genera los ganglios basales—, y que llegan a la corteza cerebral a través de una larga migración tangencial. Objetivos. En esta revisión se ha resumido el conocimiento actual sobre los factores que regulan la especificación de las interneuronas corticales, así como los mecanismos que dirigen su migración hasta la corteza cerebral. [REV NEUROL 2002; 35: 743-51]

Palabras clave. Epilepsia. Esquizofrenia. GABA. Inhibición. Interneuronas. Migración.

ORIGEM DOS INTERNEURÓNIOS DO CÓRTEX CEREBRAL: CONCEITOS BÁSICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Resumo. Introdução e desenvolvimento. Os interneurónios gabaérgicos desempenham um papel fundamental na função do córtex cerebral, não só porque permitem a sincronização dos neurónios piramidais, como também porque exercem uma grande influência na diferenciação e na maturação destes neurónios durante o desenvolvimento. Durante muito tempo pensou-se que os neurónios gabaérgicos e os neurónios piramidais tivessem a sua origem em células progenitoras da região dorsal do telencéfalo, o pálido. Estudos recentes demonstraram, contudo, que um grande número dos neurónios gabaérgicos do córtex cerebral tem a sua origem no subpálido, a mesma região do telencéfalo que gera os gânglios da base, e que chegam ao córtex cerebral através de uma longa migração tangencial. Objectivos. Esta revisão resumiu-se ao conhecimento actual sobre os factores que regulam a especificação dos interneurónios corticais, assim como os mecanismos que dirigem a sua migração para o córtex cerebral. [REV NEUROL 2002; 35: 743-51]

Palavras chave. Epilepsia. Esquizofrenia. GABA. Inibição. Interneurónios. Migração.